

ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMA ANTİKORLARI İLE İLİŞKİLİ SİSTEMİK NEKROTİZAN VASKÜLİTLER

Sevil KAMALI, Murat İNANÇ*

Sistemik nekrotizan vaskülitler, kan damarlarında inflamasyon ile karakterize, çoğunlukla vital organ tutulumu olan bağ dokusu hastalıklarıdır. Çeşitli klinik ve histopatolojik sınıflamaların yapıldığı bu hastalık grubunda antinötrofil sitoplazma antikörlerinin (ANCA) keşfinden sonra bu antikörlerle ilişkili bir alt grup tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre Wegener granülomatozu (WG), mikroskopik polianjiit (MPA) ve Churg-Strauss sendromu (CSS) "ANCA ile ilişkili sistemik nekrotizan vaskülitler" olarak sınıflandırılmıştır. ANCA testinin kullanımı bu vaskülit grubunun erken tanınmaları ile takip ve tedavilerinin yönlendirilmesine önemli katkıda bulunmuştur. Bu derlemede, ANCA'lar ile ilişkili vaskülitlerin başlıca klinik ve laboratuvar özellikleriyle tedavilerinin gözden geçirilmesini amaçladık.

TANIM, EPİDEMİYOLOJİ, ETYOPATOGENEZ

WG, küçük damar vaskülitleri ile seyreden, granümatöz lezyonların görülebildiği sebebi bilinmeyen bir hastalıktır. Hastalığın yıllık insidansı 8.5/milyon olarak bildirilmiş olup en fazla 4-5. dekadlarda görülmektedir (43,19).

WG'de hastalığa oldukça özgül (40) ve aktif hastalıkla ilişkili kabul edilen (49) antinötrofil sitoplazma antikör (ANCA) varlığının patogenezele ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.

Mikroskopik polianjiit (MPA), 1923'de Wohlwill isimli araştırmacı tarafından poli-

arteritis nodozalı (PAN) bir hasta grubunda, klinik olarak hızlı ilerleyen glomerülo nefrit, histolojik olarak ise küçük damar tutulumu ile karakterize bir alt grup olarak tanımlanmıştır (53). Hastalık bugün birçok araştırmacı tarafından klasik PAN'dan farklı bir antite olarak tanımlanmaktadır (31,23).

MPA'da ortalama başlangıç yaşı 50 olmakla beraber, hastalık her yaşta görülebilmektedir. Erkek/kadın oranı 1.2-1.8:1 civarındadır (22,3,41). Etiyolojisi bilinmemekle beraber, hastalıkta %70-80 oranında bildirilen (10) ve nötrofillerin miyeloperoksidaz enzimine karşı geliştiği gösterilen ANCA'ların patogenezele ilişkili olabilecekleri düşünülmektedir.

CSS ilk kez 1951'de astım, eozinofili, ateş ve çeşitli organlarda vaskülitlerle seyreden ayrı bir sendrom olarak tanımlanmıştır (7). Nadir bir vaskülit formu olup 15-70 yaşları arasında, erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık görülmektedir (34). CSS'nin patogenezinde primer olarak yardımcı T hücre alt grubu olan Th2 hücrelerinin rol oynadığı düşünülmektedir (20).

HİSTOPATOLOJİ

WG'de histopatolojik olarak küçük ve orta çaplı damarlarda nekroz, granümatöz değişiklikler ve vaskülit bulguları saptanabilir (28,15). İmmün kompleks birikimi ise nadir bir bulgudur (45).

MPA'da küçük damar tutulumuna (kapiller, venül, arteriol) granülom oluşumu eşlik etmez (31). İmmün depolanma tipik olarak çok az veya yoktur.

CSS'de histolojik bulgular, küçük arter ve venüllerde eozinofilik eksüda, fibrinoid değişiklikler ve granümatöz inflamasyondur. Nekrotizan vaskülit bulguları hemen her vakada bulunur, fakat, fibrinoid nekroz ve ekstravasküler granülomlar sadece %50 oranında görülür ⁽¹⁸⁾.

SİSTEMİK NEKROTİZAN VASKÜLİTLERİN KLİNİK BULGULARI

Küçük damar tutulumlu sistemik vaskülitlerin ortak klinik özellikleri vardır. Bu hastalıklarda çoğunlukla grip benzeri bir prodromal dönem söz konusudur. WG'de bu dönem rinit, sinüzit, otit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları ile kendini gösterir. CSS'de ise astım ve allerjik semptomların (ürtiker, konjunktivit, rinit, nazal polipozis, sinüzit) görüldüğü dönem yıllarca sürebilir ⁽³⁴⁾. Bu hastaların büyük çoğunluğunda astımın, aile ve atopi öyküsü olmaksızın, ileri yaşta ortaya çıkması dikkat çekicidir. Her üç hastalıkta da ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Lokomotor sistem tutulumu, artralji, küçük ve büyük eklemlerde simetrik veya asimetrik oligo-poliartrit ve miyalji şeklinde görülebilir. Deride saptanabilen bulgular, peteşi, purpura, vezikül, papül, nodül, ülser, ürtiker ve livedo retikularisdir ^(22,3,41,34,15,48).

Üst ve alt solunum yolu tutulumuna ait bulgular WG ve CSS'de sıktr. Pürülan nazal akıntı, mukozal ülserasyon, epistaksis, sinüzit, otitis media, larenjit, trakeit ve subglottik stenoz gibi bulguların bir veya birkaçına aynı hastada rastlanabilir. WG'de üst solunum yollarında gelişen destrüktif lezyonlar, semer burun deformitesi ve fasyal sinir felciyle sonuçlanabilir. CSS'de üst solunum yolu tutulumu bulguları WG'den farklı olarak genellikle allerjik özellikler taşır ^(3,34,15,47). MPA'da %10'dan az bir oranda sinüzit, sağırılık ve epistaksis gibi bulgulara rastlanabilirse de ciddi üst solunum yolu tutulumu ge-

nellikle görülmez ⁽¹⁰⁾. ANCA ile ilişkili vaskülitlerde akciğer tutulumu görülme oranı yüksektir. Akciğer tutulumuna ait başlıca semptomlar, öksürük, hemoptizi, dispne ve plöretik ağrıdır ⁽¹⁵⁾. Hemoptizi kapillerite bağlı olarak gelişen alveoler hemorajinin bir bulgusudur ve sessiz seyredebileceği gibi nadir olarak akciğer hemorajisine yol açabilir ^(30,42). Görüntüleme yöntemleriyle akciğerlerde infiltrasyonlar, iki taraflı ve çok sayıda kavitasyonlu nodüller görülebilir ⁽³⁸⁾. CSS'de gezici karakterde pnömonik infiltrasyonlar tipik bir görüntüleme bulgusudur. Hastalığın diğer bir çarpıcı özelliği de vaskülit geliştiği dönemde astım semptomlarının gerilerken ^(7,34) vaskülit geriledikten sonraki dönemde genellikle nüksetmesidir ⁽²⁰⁾.

WG'de böbrek tutulumu sıktr ve böbrek yetersizliğine yol açabilir ⁽¹⁵⁾. MPA'da hastaların %90'ında böbrek tutulumu böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte dir. CSS'de ise aşikar böbrek hastalığı diğer sistemik vaskülitlerin aksine nadirdir. En sık fokal segmental glomerülonefrit ve interstisyel nefrit tablosu görülür ve böbrek yetersizliği de nadiren gelişir ^(34,8).

WG'de göz tutulumu yaklaşık %50 vakada görülür. Küçük damar vaskülitleri keratit, konjunktivit, sklerit, episklerit, dakriosistit, üveit, orbita duvarının destrüksiyonu, proptoz, retroorbital psödotümör, retina damarlarında tıkanıklık, optik nörit ve kavernoöz sinüs trombozuna yol açabilir. Hastalarda kırmızı göz, ağrı, bulanık görme, proptoz ve görme kaybı gelişebilir ^(28,15,2). CSS'de az sayıda hastada Horner sendromu, orbital psödotümör ve ani körlük bildirilmiştir ⁽²⁰⁾. MPA'da göz tutulumu nadirdir ^(22,3,41).

Periferik sinir sistemi tutulumu her üç hastalıkta da %50'nin üzerinde bir oranda mononöritis mültepleks veya simetrik polinöropati şeklinde görülür. Merkezi sinir tutulumu WG'de kranyal sinir tutulumları (en sık II, VI, VII), beyin ve beyin sapı infarktları, sub-

dural hematoma, subaraknoid kanama, epilepsi ve fokal nörolojik bulgularla seyreden granümatöz lezyonlara yol açabilir. MPA ve CSS'de merkezi sinir sistemi tutulumu %10'un altındadır (44).

WG'de kalp tutulumu en sık perikardite, daha nadir olarak koroner arterit, aritmiler ve konjestif kardiyomiyopatiye yol açabilir (15). MPA'da hipertansiyon, perikardit, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler bulgular hastaların yaklaşık %50'sinde görülür (8-10). CSS'de kalp tutulumuna bağlı olarak, perikardit, koroner arterit, miyokardit, kardiyomiyopati ve miyokard infarktüsü tablosu gelişebilir (20).

WG'de gastrointestinal tutulum genellikle semptom vermez. Bu hastalarda barsaklarda ülserasyonlara bağlı karın ağrısı, diyare ve kanamalar, perforasyonlar, kolesistit, asit, perianal obstrüksiyon, akut pankreatit atakları ve ekstrahepatik tıkanıklığa yol açan pankreatik kütle görülebilir (15). MPA'da vakaların yarısında gastrointestinal sistem tutulumu ve buna bağlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülür (22). CSS'de gastrointestinal tutulum yaklaşık %50 vaka da barsakta obstrüktif kütle oluşumlarına, eozinofilik peritonite ve nadiren mezenter vaskülitine yol açabilir (20).

SİSTEMİK NEKROTİZAN VASKÜLİTLERİN LABORATUAR BULGULARI

Her üç vaskülitte de normokrom normositer anemi, lökositoz, trombositoz, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein düzeylerinde artış ile hipergammaglobulinemi sık görülen laboratuvar bulgularıdır (15). Böbrek tutulumu olan vakalarda idrar tahlilinde proteinüri, hematüri, piyüri ve hücre silindirler görülebilir. Buna karşılık hipokomplementemi görülmez. WG'de %50 oranında romatoid faktör pozitifliği bildirilmiştir. Serum kompleman düzeyleri genellikle normaldir.

CSS'nin en önemli laboratuvar bulgusu mutlak eozinofilidir (> 450/µl). Eozinofil oranı, lökositlerin %10'undan fazladır. Genellikle, 5000-10000/mm³ arasındadır. Hastaların önemli bir bölümünde yüksek IgE düzeyleri saptanır. Hipokomplementemi nadirdir. Hastalığın aktif döneminde yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve anemi saptanabilir (44).

ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMA ANTİKORLARI

ANCA'lar ilk kez 1982'de Davies ve arkadaşları tarafından pauci-immune (immün kompleks birikiminin azlığı veya yokluğu anlamında) nekrotizan glomerülofritli ve eşlik eden küçük damar vaskülitli olan hastalarda tanımlanmıştır (11). Van der Woude ve arkadaşlarının 1985'de bu antikörlerin WG'nin tanı ve prognozunda önemini bildirmelerinden sonra, vaskülit konusunda önemli bir yenilik olan ANCA'lar ile ilgili çalışmalar hızla artmıştır. MPA ve CSS'li hastalarda bu antikörlerin saptanmasından sonra bu üç vaskülit formu "ANCA ile ilişkili vaskülitler" olarak sınıflandırılmıştır (20).

ANCA'lar, nötrofil granülleri ve monosit lizozomlarındaki antijenlere karşı gelişen antikörler olarak tanımlanmaktadır. Alkolle fikse edilmiş nötrofiller substrat olarak kullanıldığında indirekt immunofloresans (İİF) mikroskobu ile iki önemli boyanma paterni gösterirler: sitoplazmik (c-ANCA) ve perinükleer (p-ANCA) patern. Bu boyanma paterninin dışındaki boyanmalar atipik boyanma olarak adlandırılır. Sitoplazmik ve perinükleer paternleri oluşturan iki önemli antijen sırasıyla proteinaz-3 (PR-3) ve miyeloperoksidazdır (MPO) (35,14). Bu antijenlerin tayini başlıca standart ELISA yöntemi olmak üzere pekçok yöntemle kantitatif olarak yapılabilmektedir.

WG'de İİF tekniğiyle sitoplazmik boyanma paterninin ve anti-PR3 pozitifliğinin birlikte

Tablo 1. Primer sistemik vaskülitler dışında antinötrofil sitoplazması antikor pozitifliği görülebilen durumlar

Bağ dokusu hastalıkları	Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, inflamatuvar kas hastalıkları, juvenil kronik artrit, reaktif artritler, tekrarlayan polikondrit, antifosfolipid sendromu (33)
Malign hastalıklar	Atriyal mikroma, bronş kanseri, hipernefroma, kolon kanseri, myelodisplazi, non-Hodgkin lenfoma (34)
İnfeksiyon hastalıkları	HIV, tüberküloz, endokardit, pnömoni, hepatit, viral enterit, mukovisidoz (sekonder infeksiyonlu) (34)
Diğer hastalıklar	Eozinofili-miyolji sendromu, Sweet sendromu, antiglomerüler bazal membran hastalığı (34)
İlaç kullanımı	Propiltiourasil, hidralazin, salazoprin, penisilamin, allopürinol, minosiklin (35,36)

gösterilmesi, hastalık için özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek (%73; %99) bir metod olarak kabul edilmektedir. Bu antikorların, hastalık aktivitesiyle de yakın ilişki gösterdiği saptanmıştır. Üst solunum yollarına sınırlı tutulumlu hastalıkta pozitiflik oranı %50-60'a düşmektedir (40,49,25,9).

MPA'da pANCA/antiMPO pozitifliği, başlıca serolojik belirleyici olup (6) her iki testin birlikte duyarlılığı %67 özgüllüğü %99'a ulaşmaktadır (24). Anti-MPO/p-ANCA pozitifliği hastalık aktivitesinin takibinde önemli bir test olarak kabul edilmektedir (20).

CSS'de, %35-70 oranında pANCA/anti-MPO pozitifliği saptanmış olup, bu hastalarda da pozitifliğin aktiviteyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (30).

ANCA pozitifliğine vaskülitli hastalar dışında rastlanabilir (Tablo-1) (27,21,5,13).

TANI

WG ve CSS tanısı koyarken 1990 "Amerikan Romatizma Cemiyeti" kriterlerinden yararlanılabilir (Tablo-2 ve 3) WG tanısı için iki veya daha fazla kriterin varlığı gerekmektedir (duyarlılık; %88.2, özgüllük; %92) (32). CSS tanısında ise 4 kriterin sağlanması yeterlidir (duyarlılık; %85, özgüllük; %99.7) (36). Vaskülitlerin tutulan damar çapı dikkate alınarak sınıflandırıldığı Chapel Hill konsensus konferansı uyarınca MPA tanısı, histopatolojik olarak gr-nülsüz küçük damar vaskülit, klinik olarak ise hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve/veya alveoler hemorajinin varlığı ile konulur (31).

AYIRICI TANI

WG'nin ayırıcı tanısında diğer sistemik vaskülitler, granümatöz hastalıklar, pulmonerrenal sendromlar (Goodpasture Sendromu, streptokoksik pnömoni / glomerulonefrit) ve neoplastik hastalıklar (nazofareks kanseri, lenfoma ve sarkomları, primer ve metastatik

Tablo 2. 1990 ACR WG sınıflandırma kriterleri

Kriter	Tanımlama
● Nazal veya oral inflamasyon	Ağrılı veya ağrısız oral ülserler veya pürülan veya kanlı nazal akıntı
● Anormal akciğer grafisi	Akciğerde nodüller, fiks infiltratlar veya kaviteler
● Anormal idrar sedimenti	Mikrohematüri (her sahada 5 veya daha fazla eritrosit) veya sedimentte eritrosit silindirleri
● Biyopside granümatöz lezyon	Arter duvarı, perivasküler veya ekstravasküler bölgede granümatöz inflamasyon
● WG tanısı için ≥ 2 kriterin varlığı gerekmektedir (duyarlılık; %88., özgüllük; %92)	

akciğer hastalıkları, akciğeri tutan lenfomalar) yer alır (21).

MPA'nın ayırıcı tanısına öncelikle küçük damar vaskülitleri girer. Klinik olarak allerji/astım öyküsü ve üst solunum yolu tutulumunun olmayışı, histopatolojik olarak granülom saptanmaması ayırıcı tanıyı kolaylaştırır. Perinükleer paternde ANCA ve anti-MPO pozitifliği tanıyı kesinleştirmede önemlidir.

CSS en sık diğer küçük damar vaskülitleri ve hipereozinofilik sendromlarla ayırıcı tanıya girer. CSS'de astım, iki veya daha fazla akciğer dışı organa ait vaskülit bulguları ile belirgin eozinofili hastalığın önemli özellikleridir. Hipereozinofilik sendromlarda, allerji anamnezinin olmaması, dokularda eozinofilik infiltrasyonun bulunmasına rağmen vaskülit saptanmaması ayırıcı tanıyı kolaylaştırır (26).

TEDAVİ

Her üç vaskülitte de remisyon indüksiyonu döneminde oral / pulse tedavi şeklinde kortikosteroidler ve siklofosfamid gibi immünosüpresif ajanlar birlikte kullanılmaktadır. Remisyon sağlandıktan sonraki konsolidasyon fazında aynı tedavi daha düşük dozlarda sürdürülmektedir. Remisyonu sürdürme aşamasında ise kullanılan ilaçların en az etkili olduğu dozlara ulaşmak ve daha az toksik ilaçlarla (azathioprine gibi) değişimi

sağlamak ana hedef olmaktadır. Bu dönemde görülebilecek nöksler kural olarak başlangıçta olduğu şekilde tedavi edilir (20).

Kortikosteroid/siklofosfamid tedavisine dirençli hastalarda tek başlarına veya mevcut tedavi ile birlikte olmak üzere alternatif tedavi yöntemleri denir. WG'de dirençli vakalarda intravenöz immünoglobulin, siklosporin A, mycophenolate mofetil, etanercept ve leflunomide denenmekte olan diğer ilaçlardır (33,29,39,50). Hayatı tehdit eden hastalık bulguları yoksa methotrexate diğer bir seçenektir (44). Trimetoprim /sulfometoxazol ise, hastalığın gerek üst solunum yollarına sınırlı gerekse sistemik şeklinde remisyonu sağlayabilen bir ilaç olarak başlangıç ve idame tedavisinde immünosüpresif ilaçlara ek olarak kullanılmaktadır (12,52).

MPA'da dirençli vakalarda plazmaferez veya intravenöz immünoglobulin tedavisine olumlu cevap alınırken (4,29), CSS'de interferon alfa ve siklosporin A ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (51,37).

Tablo 3. 1990 ACR Churg-Strauss Sendromu sınıflandırma kriterleri

Kriter	Tanımlama
● Astım	Anamnezde <i>wheezing</i> veya ekspiratuar kaballer
● Eozinofili	Lökosit sayısının %10'undan fazla eozinofil
● Allerji hikayesi	Mevsimsel allerji (allerjik rinit gibi) veya diğer tanısı konulmuş allerjiler (yiycek, vs) (ilaç allerjisi hariç)
● Mononöropati/polinöropati	Sistemik vaskülitte ilişkili mononöropati, mononöropatiler veya polinöropati gelişimi
● Gezici akciğer infiltratları	Akciğer grafisinde gezici veya geçici infiltrasyonlar
● Paranasal sinüs anormallığı	Akut veya kronik paranasal sinüs ağrı veya hassasiyeti veya sinüslerde radyografik opasite
● Ekstravasküler eozinofiller	Biyopside arter, arteriol ve venüllerde, ekstravasküler bölgelerde eozinofil birikiminin gösterilmesi
● CSS tanısı için ≥ 4 kriterin varlığı gerekmektedir (duyarlılık; %85, özgüllük; %99.7)	

PROGNOZ

WG'de hastalığın üst solunum yollarına sınırlı şekilde daha hafif bir gidiş görülürken, sistemik şekli genellikle ağır seyrederek (19,17). Bu hastalarda böbrek yetersizliği ve ileri yaşın prognozu kötü yönde etkileyebilmektedir (17). Bu hastalarda düşük doz kortikosteroid ve oral siklofosfamid tedavisi ile %75 tam remisyon sağlanabilmektedir. Nüks oranı 10 yıllık takipte %70'in üzerinde bildirilmiştir (18).

MPA'da 5 yıllık sağkalım %38-80 oranında iken, bu hastaların 10 yıllık takiplerinde nüks oranı yaklaşık %25 bulunmuştur. Nüksler başlangıç tablosuna göre daha hafif seyirlidir (51). İleri yaş ve tedavi öncesi ciddi böbrek yetersizliğinin bulunması kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (3).

CSS'nin prognozu tek başına kortikosteroid kullanımı ile bile diğer sistemik vaskülitlerden daha iyi bulunmuştur. Sağkalım 5 yılda %62 olarak bildirilmiştir (6,1). Tedaviye rağmen hipertansiyon, kalıcı periferik nöropati ve böbrek yetersizliği gibi sekel bulgular gelişebilir.

SONUÇ

Sistemik nekrotizan vaskülitler vital organ tutulumu ile seyredilebilen bir hastalık grubudur. Bu hastalıkların erken dönemde tanınması morbidite ve mortaliteyi önemli oranda azaltabilir. ANCA'ların keşfi sistemik vaskülit tanısında önemli bir aşamadır. Ancak, vaskülit dışı pozitifliklerin ve ANCA (-) hastaların varlığı her zaman akılda tutulmalıdır. Tanıda klinik değerlendirme ve histopatolojik inceleme büyük önem taşımaktadır. Erken dönemde tanı konularak immüno-supresif tedavinin başlanması ve hastalık aktivitesinin baskılanması ile buna bağlı olarak gelişebilecek organ yetersizliklerinin önlenmesi amaçlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J ve ark: Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 37:1798 (1994).
2. Anderson G, Coles E, Crane M ve ark: Wegener's granuloma: A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of British Thoracic Society Research Committee. *QJM* 83:427 (1992).
3. Adu D, Bacon PA: Classical polyarteritis nodosa, microscopic polyarteritis, and Churg-Strauss syndrome. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press, 1351 (1998).
4. Adu D, Howie AJ, Scott DGI, Bacon PA, McGonigle RJS, Michael J: Polyarteritis and the kidney. *QJM* 62:221 (1987).
5. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles J: Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. Prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 43:405 (2000).
6. Chumbley LC, Harrison EG Jr, De Reme RA: Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome) Report and analysis of 30 cases *Mayo Clin Proc* 52:477 (1977).
7. Churg J & Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27:277 (1951).
8. Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD: Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Trans* 5:161 (1990).
9. Cohen Tervaert JV, Huitema MG, Hene RJ, Sluiter WJ, The TH, van der hem GK, Kallenberg CGM: Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 336:709 (1990).
10. Cohen Tervaert JW, Limburg PC, Elena JD ve ark: Detection of autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes: a useful adjunct to classification of patients with biopsy-proven necrotizing arteritis. *Am J Med* 91:59 (1991).
11. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibodies: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 285:606 (1982).
12. DeReme RA, McDonal TJ, Weiland LH: Wegener's granulomatosis: Observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 60:27 (1985).
13. Eklayam O, yaron M, Caspi D: Minocycline induced arthritis associated with fever, livedo reticularis and p-ANCA. *Ann rheum Dis* 55:769 (1996).
14. Falk RJ, Jennette JC: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 25:1651 (1989).
15. Fauci AS, Haynes BF, Katz P ve ark: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98:76 (1983).
16. Finan MC, Winkelmann RK: The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease: a review of 27 cases. *Medicine* 62:142 (1984).

17. Godman GC & Churg J: Wegener's granulomatosis. *Arch Pathol* 58:533 (1954).
18. Gordon M, Luqmani RA, Adu D ve ark: Relapses in patients with a systemic vasculitis. *QJM* 86:779 (1993)
19. Gross WL: Wegener's granulomatosis. Editörler: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press 1331 (1998).
20. Gross WL: Systemic necrotizing vasculitis. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. London: W.B. Saunders Comp. 259 (1997).
21. Gross WL, Hauschil S, Mistry N: The clinical relevance of ANCA in vasculitis *Clin Exp Immunol* 93(suppl 1):7 (1993).
22. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, Amouroux J, Casassus P, Jarrousse B: Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 42:421 (1999).
23. Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P: Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: Indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis nodosa group. *Br J Rheumatol* 35:958 (1996).
24. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, et al: Diagnostic value of standardized assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. Results of an international collaborative study. *Kidney Int* 53:743 (1998).
25. Hagen EC, Rasmussen N: Use and abuse of ANCA testing. *Rheumatology in Europe* 26/4:126 (1997).
26. Hall FC, Walport MJ: Hypereosinophilic syndromes: association with vasculitis, fibrosis and autoimmunity. *Clin Exp Allergy* 23:542 (1993).
27. Hoffman GS, Specks U: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 41:1521 (1998).
28. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY & Hallahan CV: Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116:488 (1992).
29. Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJV, Black CM, Lockwood CM: Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 337:1137 (1990).
30. Jennette JC, Falk R: Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337:1512 (1997).
31. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187 (1994).
32. Leavitt LY, Fauci AS, Bloch DA ve ark: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33:1101 (1990).
33. Langford CA: Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune diseases. *Ann Intern Med* 129:49 (1998).
34. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD ve ark: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 63:65 (1984).
35. Ludemann J, Utecht B, Gross WL: Antineutrophil cytoplasm antibodies in Wegener granulomatosis recognize an elastolytic enzyme. *J Exp Med* 171:357 (1990).
36. Masi AT, Hunder G, Lie JT ve ark: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) *Arthritis Rheum* 33:1094 (1990).
37. McDermott AM, Powell RJ: Cyclosporin in the treatment of Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 57:258 (1998).
38. McGregor MB, Sandler G: Wegener's granulomatosis. A clinical and radiological survey. *Br J Radiol* 37:430 (1964).
39. Nowack R, Birck R, van der Woude F: Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet* 349:774 (1997).
40. Nölle B, Specks U, Lüdemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL: Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value. *Ann Intern Med* 111:28 (1989).
41. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM: Microscopic polyarteritis: Presentation, pathology and prognosis. *QJM* 56:467 (1985).
42. Schnabel A, Reuter M, Gross WL: Significance of low-grade alveolar bleeding in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Immunol* 112:65 (1998).
43. Scott DGI, Watts RA: Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 33:897 (1994).
44. Sehgal M, Swanson JW, De Remee RA, Colby TV: Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 70:337 (1995).
45. Sizeland PCB, Bailey RR, Lynn KL ve ark: Wegener's granulomatosis with renal involvement: A 14 year experience. *NZ Med J* 103 (1990).
46. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS: An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 38:608 (1995).
47. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, et al: Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 40:763 (2001).
48. Specks U, De Remee RA: Granulomatous vasculitis: Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 16:377 (1990).
49. Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS, DeRemee RA: Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* 64:28 (1989).
50. Stone JH, Ublfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis in open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum*. 44:1149 (2001).
51. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL: Interferon-alpha treatment of four patients with Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 129:370 (1998).
52. West BC, Todd JR, King JW: Wegener's granulomatosis and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med* 106:840 (1987).
53. Wohlwill F: Über die nur Mikroskopisch erkennbare Form der Periarthritis nodosa. *Arch Pathol Anat* 246:377 (1923).